doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.02.013

· 论著 ·

某三甲儿童医院甲氨蝶呤血药浓度监测及影响因素分析

孙丽,任玲,安琪,刘红(徐州医科大学附属徐州儿童医院,江苏徐州　221000)

[摘要]目的:监测我院使用大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病及淋巴瘤患儿的血药浓度,并对影响因素进行分析。方法:采用回顾性研究方法,收集我院 2015 年 6 月至 2017 年 9 月使用大剂量甲氨蝶呤治疗的急性淋巴细胞白血病及淋巴瘤患儿的血药浓度监测报告共 121 份,归纳整理分析结果,探讨其影响因素。结果:121 例甲氨蝶呤血药浓度监测报告中,24 h 血药浓度有 16 例(13.22%)超过危急值,最高值达 72.36 μmol/L;48 h、72 h 血药浓度均能够维持在安全范围内,无超过危急值情况。尿液碱化对甲氨蝶呤的 24 h 血药浓度影响显著($P<0.01$)。结论:我院应进一步规范甲氨蝶呤使用方法,注意碱化尿液,加强血药浓度监测,以确保患儿用药安全。

[关键词]甲氨蝶呤;血药浓度监测;影响因素
[中图分类号]R969.3　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2019)02-0044-03

Monitoring and Influencing Factors of Methotrexate Blood Concentration in a Grade Ⅲ Level A Hospital

Sun Li, Ren Ling, An Qi, Liu Hong (*Xuzhou Children's Hospital of Xuzhou Medical University*, *Jiangsu Xuzhou*　221000, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To monitor the blood concentration of children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoma treated with high-dose methotrexate in our hospital, and to analyze the influencing factors. **Methods**: Retrospective statistical analysis method was adopted. A total of 121 blood concentration monitoring reports were collected from children with acute lymphocytic leukemia and lymphoma treated with high-dose methotrexate in our hospital from June 2015 to Sept. 2017, the results of the analysis were summarized and the influencing factors were discussed. **Results**: Of the 121 cases of methotrexate blood concentration monitoring reports, 16 cases (13.22%) with the 24 h blood concentration exceeded the critical value, the highest value reached 72.36 μmol/L. The blood concentration at 48 h and 72 h can be maintained within the safe range without exceeding the critical value. Urine alkalization had a significant effect on the 24 h blood concentration of methotrexate ($P<0.01$). **Conclusion**: Our hospital should further standardize the use of methotrexate, pay attention to the urine alkalization, and strengthen the blood concentration monitoring to ensure the safety of children.

[**Keywords**]methotrexate; blood concentration monitoring; influencing factors

大剂量甲氨蝶呤同时配合亚叶酸钙解救治疗方案目前被广泛应用于儿童急性淋巴性白血病及淋巴瘤。由于甲氨蝶呤给药剂量大,不良反应多,且在儿童患者中的代谢及排泄个体差异大,浓度影响因素多,故临床上要求进行血药浓度监测,同时根据监测结果调整解救药物剂量,确保临床用药安全。本文对我院使用大剂量甲氨蝶呤治疗的急性淋巴性白血病及淋巴瘤患儿的血药浓度及其影响因素进行分析

1　资料和方法

1.1　一般资料

采用回顾性研究方法,收集我院 2015 年 6 月至 2017 年 9 月使用大剂量甲氨蝶呤治疗的急性淋巴细胞白血病及淋巴瘤患儿的血药浓度监测报告共 121 份,归纳整理分析结果,探讨其影响因素。

1.2　化疗方案

将甲氨蝶呤总量的 1/10(不超过 500 mg)作为突击量于 30 min 内快速静脉滴入,余量于 24 h 内匀速滴入。突击量甲氨蝶呤滴入后 0.5 ~ 2 h 行三联鞘内注射(甲氨蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松)。应用突击量 42 h 后给予亚叶酸钙解救,用量为每次 15 mg/m^2,每 6 h 一次,直到甲氨蝶呤血药浓度≤0.1 μmol/L。大剂量甲氨蝶呤治疗前、治疗后 3 d 口服碳酸氢钠碱化尿液,保持尿 pH≥7.0。用大剂量甲氨蝶呤当天、治疗后 3 d 需水化[3 ~ 5 L/(m^2 · d)],并保护重要脏器,如肝、肾、口腔黏膜、胃肠道等。

1.3　甲氨蝶呤血药浓度测定

患儿应用甲氨蝶呤后,在 24 h、48 h、72 h 分别采集静脉血测定药物浓度,测定方法为酶放大免疫测定法。我院对甲氨蝶呤血药浓度的危急值设定如下:50 μmol/L(24 h),5 μmol/L(30 h),1 μmol/L(48 h),0.2 μmol/L(72 h)。

1.4　统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件,计数资料采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　甲氨蝶呤血药浓度监测结果

121 例甲氨蝶呤血药浓度监测报告中,24 h 血药浓度有 16 例(13.22%)超过危急值,最高值达 72.36 μmol/L;

作者简介:孙丽(1985-),女,大学本科,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: sunligw@163.com。
通讯作者:刘红(1963-),女,大学本科,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: sunligw@163.com。

48 h、72 h 血药浓度均能够维持在安全范围内,无超过危急值情况。见表 1。

表 1 甲氨蝶呤血药浓度监测结果(n=121) μmol/L

监测时间	最大值	最小值	平均值	中位数
24 h	72.36	6.12	34.09	19.08
48 h	0.87	0.07	0.28	0.25
72 h	0.20	0	0.06	0.06

2.2 大剂量甲氨蝶呤 24 h 血药浓度影响因素分析

因为通过监测甲氨蝶呤血药浓度发现,给药后 24 h 浓度(C_{24h})出现超危急值情况,所以对大剂量甲氨蝶呤 C_{24h}影响因素进行分析,结果显示患儿性别、年龄、水化量及甲氨蝶呤剂量对 C_{24h}无明显影响(P 均>0.05),而尿液碱化对 C_{24h}的影响显著(P<0.01)。见表 2。

表 2 大剂量甲氨蝶呤 C_{24h}浓度影响因素分析 例

影响因素	分组	正常	超危急值	合计	P
性别	男	62	12	74	>0.05
	女	43	4	47	
年龄	≤3 岁	36	8	44	>0.05
	>3 岁	69	8	77	
尿液碱化	pH≥7	76	4	80	<0.01
	pH<7	29	12	41	
水化量	3 L/(m^2·d)	60	9	69	>0.05
	4 L/(m^2·d)	13	3	16	
	5 L/(m^2·d)	32	4	36	
甲氨蝶呤剂量	3~<4 g/m^2	44	4	48	>0.05
	4~<5 g/m^2	21	3	24	
	5 g/m^2	40	9	49	

3 讨论

甲氨蝶呤血药浓度受多种因素影响,主要包括性别、年龄、肾功能状况、基因多态性、甲氨蝶呤剂量、解救药物剂量及时机、水化量、碱化量及药物相互作用等。本研究共收集病例 121 例,基因型较少测定,故未对该因素进行分析。通过我院甲氨蝶呤血药浓度监测数据,同时结合患儿病历分析表明,患儿性别、年龄因素对大剂量甲氨蝶呤的血药浓度无明显影响(P 均>0.05)。

基础肾功能是甲氨蝶呤血药浓度的较重要的影响因素。由于甲氨蝶呤主要以原形从肾脏排出,故基础肾功能对于甲氨蝶呤排泄有重大影响。同时,甲氨蝶呤对肾脏也有一定的作用,会进一步加重肾损害。朱影等[1]提出,患者治疗后 44 h 的血肌酐(Scr)与给药后 44 h 血药浓度(C_{44h})呈负相关(P<0.01),治疗后 44 h 的血清胱抑素 C(CysC)与 C_{44h}呈正相关(P<0.01)。我院 121 例患儿的肾功能在化疗前已做相关检查,均正常,化疗后亦未出现肾功能异常情况,故从本研究中肾功能对甲氨蝶呤血药浓度的影响无统计学意义。

甲氨蝶呤剂量的大小对血药浓度也会造成一定的影响。李秀贺等[2]通过比较甲氨蝶呤高剂量组患者和低剂量组患者各给药时间点的血药浓度,差异有统计学意义,高剂量组血药浓度显著高于低剂量组。但本研究分析结果显示,甲氨喋呤三个不同剂量组患儿 C_{24h}血药浓度差异无统计学意义,且 C_{48h}及 C_{72h}均在安全范围内,故对 C_{48h}及 C_{72h}的影响差异亦无统计学意义。

亚叶酸钙是目前临床常用的解救药物,该药物经还原性叶酸载体进入细胞内,在甲氨蝶呤发挥作用的情况下仍可形成四氢叶酸,从而有效解救细胞。然而根据《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第 4 次修订草案)》[3],亚叶酸钙解救一般在 42 h 或 48 h 以后进行。我院使用亚叶酸钙的解救时间一般在 42 h 进行,解救的剂量根据 48 h 血药浓度监测结果调整,即使 24 h 血药浓度超过危急值,亦不作更改。从我院甲氨蝶呤血药浓度监测数据来看,虽然有 16 例患者 C_{24h}超过危急值,但 48 h 及 72 h 的血药浓度均在正常范围内,由此得出该解救方案对于我院患儿的治疗是合理恰当的。

文献[4]对于尿液碱化水平及碱化时机提到了具体方案,即甲氨蝶呤治疗前、治疗后 3 d 口服碳酸氢钠 1 g,每日 3 次,并在治疗当天给 5% 碳酸氢钠 5 mL/kg 静脉滴注,保持尿 pH≥7。甲氨喋呤及其代谢物在酸性条件下难以溶解。尿液 pH 值从 6 到 7,甲氨蝶呤及其代谢物的溶解度提高了 5~8 倍,尿液碱化对于减少肾小管内晶体形成沉淀至关重要[5]。在给予甲氨蝶呤之前,尿液 pH 值需达到 7 或以上以减少结晶形成[6]。有报道建议,在输注过程中每小时测量 1 次尿液 pH 值,以确保酸性尿液不持续过长时间,减少甲氨蝶呤沉淀、肾毒性和消除延迟的风险[7]。本研究显示,碱化尿液对我院使用甲氨蝶呤患儿的 C_{24h}的影响显著。对于尿液碱化情况不达标的患儿,临床医师均加大碱化量使患者的尿液 pH>7。通过对 48 h 及 72 h 血药浓度进行检测,无患儿出现排泄延迟情况。

文献[3]提出,使用甲氨蝶呤当天及给药后 3 d 需水化治疗[4 L/(m^2·d)]。对于水化量,李怀玉等[8]提出了同样的结论,即 4 L/(m^2·d)组在 36 h 及以后时段的血药浓度平均水平均较 3 L/(m^2·d)组和 5 L/(m^2·d)组低,提示 4 L/(m^2·d)的水化量更有利于甲氨蝶呤的清除,过多或过少均会延长甲氨蝶呤的排泄。但本研究结果显示,3 L/(m^2·d)组、4 L/(m^2·d)组、5 L/(m^2·d)组的 C_{24h}比较差异无统计学意义。因此,有待于进一步扩大样本观察。

综上所述,甲氨蝶呤血药浓度受多种因素影响,不良反应发生率高,且不良反应发生类型多较严重,因此,在临床使用过程中,应严格遵守诊疗规范,尤其注重患者尿液的碱化情况,同时积极监测血药浓度,及时调整解救药物剂量,条件允许时可检测患者基因型以指导用药。

参考文献:

[1] 朱影, 郑恒, 刘璐, 等. 甲氨蝶呤治疗成人血液系统恶性肿瘤的血药浓度与肾功能的相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(2): 135-138.

[2] 李秀贺, 杜娟, 杨丽, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病患儿对肝肾功能影响的临床研究[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(2): 82-84.

[3] 中华医学会儿科学会分会血液组. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第 4 次修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52

(9): 641-644.
[4] 中华医学会儿科学会分会血液组. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第 3 次修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5): 392-395.
[5] WIDEMANN B C, SCHWARTZ S, JAYAPRAKASH N. Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase g2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy [J]. Pharmacotherapy, 2014, 34(5): 427-439.
[6] PERAZELLA M A, MOECKEL G W. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: Clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy [J]. Semin Nephrol, 2010, 30(6): 570-581.
[7] RELLING M V, FAIRCLOUGH D, AYERS D, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity [J]. J Clin Oncol, 1994, 12(8): 1667-1672.
[8] 李怀玉, 郑漪, 余佳宁, 等. 大剂量甲氨蝶呤化疗中不同水化量与血药浓度的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2010, 25(3): 216-218.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2017-12-07　修回日期:2018-01-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.02.014

· 论著 ·

临床药师参与小儿腹股沟斜疝围术期健康教育的实践与体会

裴保方,曹松山,刘晓玲,段彦彦,陶兴茹,李燕,陈海燕(郑州大学附属儿童医院,河南省儿童医院,郑州儿童医院,河南郑州　450053)

[摘要]**目的:**探讨临床药师参与小儿腹股沟斜疝手术围术期健康教育的实践效果。**方法:**选择 2016 年 1 月至 2017 年 6 月于我院普外科接受腹股沟斜疝手术的患儿 1 155 例,由临床药师对患儿及家长进行健康教育指导,内容包括术前心理疏导,讲解小儿腹股沟斜疝形成原因、一日手术模式的优点、术后发热及疼痛的原因,指导切口护理及饮食等,并统计患儿家长对健康教育相关内容的掌握情况及满意度。**结果:**通过临床药师参与小儿腹股沟斜疝手术围术期健康教育,患儿及家长对小儿腹股沟斜疝形成原因、一日手术模式的优点、术后患儿发热疼痛原因、切口护理及饮食指导等内容的总掌握率为 96.71%,对健康教育的总满意度为 98.61%。**结论:**临床药师参与小儿腹股沟斜疝手术围术期健康教育,有利于促进患儿术后恢复,降低术后并发症的发生率,获得了医护人员和患儿家长的认同,对提高手术治疗效果和家长满意度具有重要意义。

[关键词]临床药师;小儿;腹股沟斜疝;围手术期;健康教育
[中图分类号]R726.1　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2019)02-0046-03

Practice and Experience of Participation of the Health Education of Inguinal Hernia in Children during Perioperative Period by Clinical Pharmacists

Pei Baofang, Cao Songshan, Liu Xiaoling, Duan Yanyan, Tao Xingru, Li Yan, Chen Haiyan (*Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Zhengzhou* 450053, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the practice effects of the health education of inguinal hernia in children during perioperative period participated by clinical pharmacists. **Methods**: Totally 1,155 children undergoing inguinal hernia surgery admitted into the surgery department of our hospital from Jan. 2016 to June 2017 were extracted. Health education by clinical pharmacists was conducted on the children and their parents, including preoperative psychological guidance, explanation for causes of the formation of inguinal hernia in children, advantages of the One Day Surgery mode, causes of postoperative fever and pain, and incision care and dietary guidance, etc. The mastery of the contents and the satisfaction of health education were evaluated. **Results**: Through the health education of inguinal hernia in children during perioperative period participated by clinical pharmacists, the total mastery rate of causes of the formation of inguinal hernia in children, advantages of the One Day Surgery mode, causes of postoperative fever and pain and incision care and dietary guidance in the children and their parents reached 96.71%, and the satisfaction rate of health education was 98.61%. **Conclusion**: The participation of the health education of inguinal hernia in children during perioperative period by clinical pharmacists is beneficial to promote the postoperative recovery and reduce the incidence of postoperative complications, which is recognized by the medical staff and the parents of children, and is of great significance for improving the effects of surgical treatment and parents' satisfaction.

[**Keywords**] clinical pharmacists; children; inguinal hernia; perioperative period; health education

小儿腹股沟斜疝是小儿外科常见病、多发病,其病因一般系因鞘状突未随小儿的发育而闭合或闭合不全所致[1]。该病是一种先天性疾病,一旦发病自行痊愈的可能性较小,必须经手术治疗才能治愈[2]。多年来我院采用小切口手术治疗小儿腹股沟斜疝,因其操作简单快捷、手术时间短、创伤小、术后恢复快、并发症少及复发率低等优点而深受患儿家长欢迎。但由于患儿年龄较小,相对于成年人临床治疗与护理十分棘手,尤其是患

基金项目:郑州市 2015 年度"常州四药临床药学科研基金"资助项目,编号 CZSYJJ15009。
作者简介:裴保方(1981.07-),男,大学本科,副主任药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail: pbf111@126.com。